



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kolostrums inverkan på immunförsvaret hos neonatala föl

Neele Doose

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013:55

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Kolostrums inverkan på immunförsvaret hos neonatala föl

The influence of colostrum on the immune system of the neonatal foal

Neele Doose

Handledare:

Elisabeth Persson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Sara Wernersson, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013:55
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: föl, immunförsvär, neonatal, kolostrum, opsonisering, cytokiner

Key words: foal, immune system, neonatal, colostrum, opsonization, cytokines

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och Metoder	3
Litteraturoversikt	3
Placantan hos häst	3
Det neonatala immunförsvaret hos föl	3
Colostrum – syntes och innehåll	6
Faktorer i colostrum som påverkar det neonatala immunförsvaret.....	7
Neutrofiler och opsonisering.....	7
Pro-inflammatoriska cytokiner.....	9
Diskussion	9
Litteraturförteckning	12

SAMMANFATTNING

På grund av placentans uppbyggnad hos häst överförs inga immunoglobuliner under dräktigheten utan föl föds immunokompetenta men immunförsvaret är samtidigt otillräckligt utvecklad. Sepsis är därför en vanlig orsak till neonatala dödsfall. Tills den förvärvade immuniteten har hunnit utvecklas är fölet därför i stor utsträckning beroende av den medfödda immuniteten för att försvara sig mot patogener.

Tidigare studier har visat att intag av kolostrum är viktigt för att förhindra sjukdom hos det neonatala fölet och denna positiva effekt har framför allt tillskrivits IgG. Kolostrum innehåller dock flera nyttiga och viktiga komponenter, såsom cytokiner, enzymer och hormoner samt olika cellulära komponenter.

IgG stöttar den medfödda immuniteten som opsonin på inträngande patogena agens, vilket underlättar fagocytos av neutrofiler. Även komplementfaktorer har denna funktion, men verkar inte överföras via kolostrum och möjligtvis kompenserar IgG för den bristande endogena komplementsyntesen. Isotyperna IgGa och IgGb tycks dessutom ha ett stort ansvar för att skydda den nasala mukosan mot patogener och motverkar därmed respiratoriska sjukdomar.

Olika pro-inflammatoriska cytokiner, såsom IL-6 och TNF- α , överförs också via kolostrum och har betydelse vid inflammation. Uttrycket av dessa två cytokiner ökar inte hos perifera mononukleära celler under fölets första fyra levnadsveckor, vilket illustrerar hur viktigt kolostrumintaget är för fölets immunförsvaret. Serumhalter hos föl av dessa cytokiner har tyvärr inte visat sig vara användbara för diagnos eller prognos av sepsis på samma sätt som hos nyfödda barn.

SUMMARY

The structure of the equine placenta does not allow any transfer of immunoglobulins during pregnancy and the foal is born immunocompetent but with an underdeveloped immune system. Sepsis is therefore a common cause of neonatal mortality. Until the acquired immunity has had time to develop, the foal is largely dependent on its innate immunity for the defense against pathogens.

Earlier studies have shown that colostrum is important for the prevention of disease for the neonatal foal. This positive effect has been attributed to IgG, but colostrum contains several other components that are beneficial and important, such as cytokines, enzymes, hormones and cellular components.

IgG supports the innate immunity through opsonization, i.e. by binding to foreign antigens and thus facilitating phagocytosis by neutrophils. Complement factors also have this function, but do not seem to be transferred to the foal via colostrum. It is possible that IgG compensates for a deficient endogenous complement synthesis. Furthermore, the isotypes IgGa and IgGb are responsible for the protection of the nasal mucosa, and thereby prevent respiratory diseases.

Different pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α , are transferred by colostrum and play a role in the inflammatory process. Expression of these two cytokines by peripheral mononuclear cells does not increase during the first four weeks, which shows the importance of colostrum for the foal. The serum concentrations of these cytokines have not shown the same usefulness for diagnosis and prognosis of sepsis in foals, as they have in neonatal children with sepsis.

INLEDNING

Föl föds immunokompetenta, det vill säga att kroppen har de mekanismer den behöver för att kunna kontrollera infektioner. Även om alla komponenter finns på plats så behöver en del av dem tid för att utveckla sin kapacitet, vilket gör att föl under deras första månader är känsligare för infektioner än vuxna hästar (Firth et al., 2005). Detta leder till att sepsis är den vanligaste sjukdoms- och dödsorsaken hos neonatala föl och ett flertal agens har identifierats som orsak, däribland *Escherichia coli*, *Actinobacillus* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp. och *Klebsiella* spp. (Barr, 2012). Sepsis är den systemiska effekten av mikroorganismer, deras toxiner och kroppens reaktion mot infektionen. En okontrollerad immunreaktion med utsöndring av pro- och antiinflammatoriska mediatorer kan göra mer skada än nytta.

Failure of passive transfer (FPT), det vill säga ett otillräckligt kolostrumupptag som beror på att fölet antingen inte diar tillräckligt med kolostrum eller att upptaget störs av en felfunktion i tarmen, ökar risken för sepsis hos föl (Burton et al., 2009).

I denna litteraturstudie undersöks vilket skydd det neonatala fölet har mot infektiösa agens i omgivningen samt hur kolostrum innehåll bidrar till immunförsvarets förmåga att avvärja sjukdom.

MATERIAL OCH METODER

I sökningen av litteratur användes databasen Web of Knowledge samt bibliotekets sökmotor Primo. Sökord som användes var *foal*, *immun**, *equine*, *placenta*, *colostrum*, *content*, *development*. Många artiklar hittades dessutom via referenslistor.

LITTERATURÖVERSIKT

Placentan hos häst

Placentans uppbyggnad varierar mellan olika djurslag och skiljer sig bland annat åt i antalet lager mellan den maternella och fetala cirkulationen (Chucuri et al., 2010). Detta är av betydelse eftersom placentans permeabilitet för antikroppar eller immunoglobuliner är omvänt proportionell till antalet lager. Häst har en epiteliokorial placenta som har sex lager mellan fostrets och stoets blodbanor: det maternella endotelet, bindväv, maternellt epitel, trofoblaster, bindväv och fostrets endotel. Denna typ av placenta förhindrar att antikroppar och immunceller överförs till fostret under dräktigheten eftersom moderns och fostrets cirkulationssystem inte är i kontakt med varandra. Även nötkreatur har sex lager som utgör gränsen mellan maternell och fetal vävnad och även här sker således ingen överförelse av antikroppar. Hästens och nötkreaturens placenta skiljer sig dock åt i sin övriga uppbyggnad. Hos en del andra däggdjur, såsom människan, är antalet lager färre och trofoblaster invaderar moderns vävnad vilket förändrar kontakten mellan den maternella och fetala cirkulationen så att viss passage kan ske. Det mänskliga fostret får därför IgG från sin moder under fostertiden, dock inga andra immunoglobuliner.

Det neonatala immunförsvaret hos föl

Det neonatala fölet föds således med ett naivt immunförsvär, vilket innebär en försvagad förmåga att försvara sig mot infektioner. Immunförsvaret hos alla däggdjur kan delas in i en

medfödd och en förvärvad del, där den medfödda delen med sina celler och lösliga molekyler alltid står redo och är den främre försvarslinjen medan den förvärvade immunitet behöver tre till fem dagar för att komma igång men är mer specifik och har ett minne (Medzhitov & Janeway, 2000; Tizard, 2013).

Den förvärvade immuniteten är långsam i igångsättningen men är antigen-specifik och har ett betydande minne som gör att kroppen kan reagera snabbare när den träffar på samma agens igen. Cellpopulationen består framför allt av T- och B-celler och dessa har unika receptorer som genereras under cellens utveckling hos varje individ. Den stora populationen av slumpmässiga receptorer förbättrar chanserna att någon cell har en receptor som kan binda det unika antigen som förekommer vid en viss infektion. När receptorn har bundit sitt antigen stimuleras en klonal expansion av cellen. Cellerna i det förvärvade försvaret har efter aktivering olika uppgifter: rör det sig om en extracellulär infektion bildas både antikroppsproducerande B-celler och minnesceller och när det är en intracellulär infektion bildas framför allt cytotoxiska T-celler och minnesceller.

Det förvärvade immunsystemet hos föl utvecklas under fosterperioden genom att det bildas primära och sekundära lymfoida vävnader (Flaminio & Tallmadge, 2011). Dessa har dock utvecklats utan påverkan av främmande antigen, och det har därför inte heller bildats antikroppar, eller immunoglobuliner, som kan känna igen olika patogener. Eftersom placentan hos häst inte tillåter passage av immunoglobuliner, så förvärvas dessa av fölet dels via colostrum och dels via en senare endogen produktion. Det innebär att även om det finns lymfoid vävnad så är det förvärvade immunsystemet omoget. Efterhand som fölets immunförsvar kommer i kontakt med olika patogener sker en omfattande tillväxt av antigen-specifika lymfocyter. Det sker en linjär ökning av antalet perifera lymfocyter från fyra veckors till tre månaders ålder hos friska föl (Flaminio et al., 2000). Denna ökning beror framför allt på utveckling av benmärgen och cellmognad i thymus, samt proliferation i lymfoida organ när antigen presenteras.

Tills den förvärvade immuniteten är tillräckligt utvecklad så är fölet således i stor grad beroende av sitt medfödda immunförsvar och de faktorer i colostrum som stimulerar immunförsvaret.

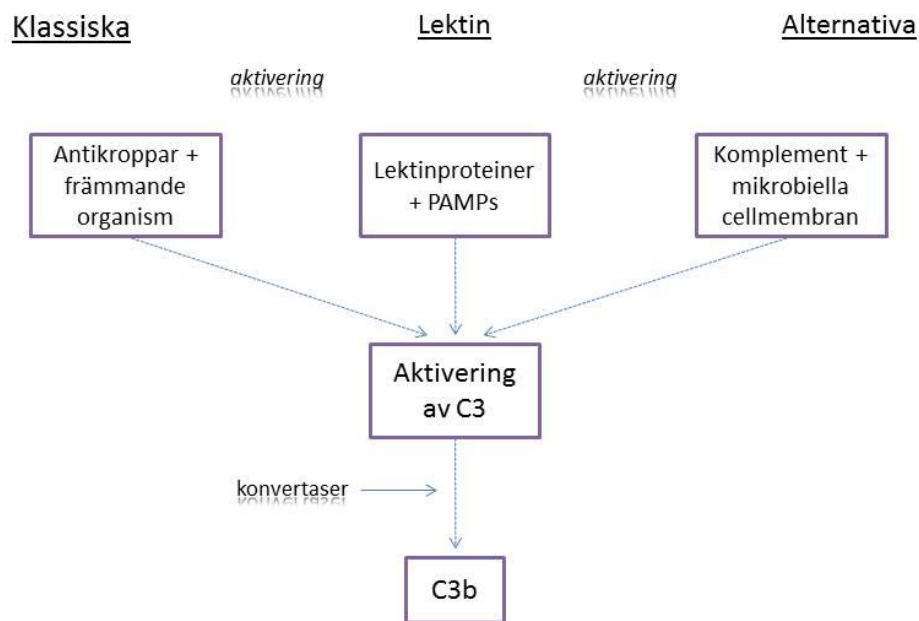
Den medfödda immuniteten är snabb i sitt svar men inte lika specifik och utan minne (Tizard, 2013). Dess styrka är bland annat att den har receptorer som är specifika för några starkt konserverade mikrobiella strukturer, såsom bakteriellt DNA, dubbelsträngad RNA samt bakteriella lipopolysackarider och peptidoglykaner (Medzhitov & Janeway, 2000). Dessa så kallade pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) finns inte hos värdjuret och är essentiella för mikroorganismens överlevnad eller funktion. De utgör därmed utmärkta angreppspunkter.

Receptorerna som känner igen PAMPs är en del av den medfödda immuniteten och finns på många av de celler som aktiveras inom det medfödda försvaret. Dit hör makrofager, dendritiska celler och neutrofiler. När en receptor har identifierat en PAMP kommer cellen att utföra sin effektorfunktion direkt, istället för att först proliferera genom klonal expansion som

i det förvärvade försvaret. Receptorerna har olika funktioner. De kan fungera som opsoniner, det vill säga markera mikroorganismen så att den kan hittas av komplementsystemet och fagocyterande celler. Endocytiska receptorer sitter istället på fagocyter och stimulerar upptag av mikrober i cellens lysosomer där de bryts ned. Receptorerna kan också vara signalerande: när de känner igen ett PAMP aktiverar de intracellulära signaleringsvägar som inducerar genuttryck för bland annat inflammatoriska cytokiner. Dessa cytokiner är ett exempel på de lösliga molekyler som är en del av den medfödda immuniteten (Barton, 2008). Andra exempel är akutfasproteiner och immunoglobuliner, som trots att de anses tillhöra den förvärvade immuniteten spelar en viktig roll som opsoniner i det medfödda försvaret. Cellerna, såsom neutrofiler, kan utsöndra olika faktorer när de stimuleras, t.ex. cytokiner och tillväxtfaktorer. Förutom att fagocytera samt skapa inflammation genom utsöndring av t.ex. cytokiner, så spelar cellerna i den medfödda immuniteten även roll för aktivering av det förvärvade försvaret (Medzhitov & Janeway, 2000). När till exempel en makrofag presenterar ett antigen, som den tidigare har fagocyterat, på sin yta, kan en T-cell känna igen den via sin receptor och binda till antigenet. Om makrofagen då dessutom uppvisar en co-stimulerande signal i form av en CD80 eller CD86-molekyl så aktiveras T-cellen. Uttryck av dessa signaler induceras endast vid en inflammation.

Komplementsystemet omfattar olika serumproteiner och cellytereceptorer som har som mål att skydda kroppen mot infektioner genom att stimulera inflammation och lysering av bakterieceller samt opsonisera, påverka angiogenesen, koagulering, etc. (Tizard, 2013). Komplementsystemet kan aktiveras på tre olika sätt: den klassiska reaktionsvägen aktiveras av antikroppar som binder till en främmande organism, lektin-reaktionsvägen aktiveras genom att lektinproteiner binder PAMPs och den alternativa reaktionsvägen aktiveras av att komplementfaktorer i serum binder till mikrobiella cellmembran (se figur 1). Alla tre reaktionsvägar leder till aktiveringen av komplementproteinet C3, som är den främsta komplementfaktorn.

Gröndahl et al. (2001a) menar att antikroppar och komplementfaktorn C3 är de främsta opsoninerna i serum. Även Tizard (2013) nämner komplementfaktorer och framför allt antikroppar som viktiga opsoniner. Fagocytosen underlättas av att mikroorganismer opsoniseras, det vill säga opsoninerna binder till dem och markerar dem för fagocytos (Gröndahl et al., 2001a). De fagocyterande cellerna, såsom neutrofiler, har receptorer som i sin tur binder opsoninerna, på så sätt kan cellerna fagocytera mikroorganismerna. C3 finns i serum och för att den ska kunna opsonisera mikroorganismer krävs att den omvandlas till C3b med hjälp av konvertaser. Dessa konvertaser bildas via de två olika komplementreaktionsvägarna: den klassiska och den alternativa reaktionsvägen. Den klassiska reaktionsvägen, som initieras av att antikroppar binder till antigen, leder till aktivering av komplementfaktorn C1. Det följer en serie reaktioner som så småningom ger upphov till ett C3-konvertas, C4b2a. Den alternativa reaktionsvägen leder till bildning av C3-konvertaset C3bBb. Båda reaktionsvägar ger upphov till en ökning av antalet partikelbundet C3b, som i sin tur kan spjälkas till iC3b. Både C3b och iC3b är opsoniner, men har olika receptorer på de fagocyterande cellerna (se figur 1).



Figur 1: Aktivering av komplement. Fritt efter Tizard (2013) och Gröndahl et al. (2001a).

Colostrum – syntes och innehåll

Colostrum är den modersmjölk som hos häst tillverkas under dräktighetens sista två till tre veckor och som innehåller ett flertal komponenter varav flera troligen är nödvändiga för fölets naiva immunförsvar (Giguère & Polkes, 2005). Dessa komponenter är bland annat lösliga substanser, såsom immunoglobuliner, cytokiner, enzymer och hormoner, samt cellulära komponenter såsom lymfocyter, makrofager och neutrofiler. Colostrum innehåller även laktos och andra proteiner än immunoglobuliner (Zou et al., 1997). Koncentrationerna för laktos, totalprotein och IgG i colostrum varierar mer mellan olika individer än mellan olika tidpunkter under dräktighetscykelns slutskede. Det finns alltså stora individuella kvalitetsskillnader för colostrum. IgG-koncentrationen tycks minska omedelbart före födseln, vilket författarna tror kan bero på att den snabba ökningen av sekretionsvolymen har en utspädande effekt och/eller på en minskad IgG-transportmekanism.

Den främsta immunoglobulintypen i serum hos vuxna hästar är IgGb. Detsamma gäller colostrum, men där förekommer även IgGa, IgGc, IgG(T) och IgA (Sheoran et al., 2000). Enligt denna studie sjönk IgGb-halterna i serum hos föl till adulta nivåer vid två till tre veckors ålder och fortsatte sedan att minska samtidigt som IgGa-halterna började öka. Halten för samtliga isotyper minskade kraftigt i modersmjölken efter de första 24 timmarna och minskade då även i fölserum. Efter den första veckan, när colostrum övergår till mjölk, dominerade IgA. Den enda isotypen som upptäcktes i fölserum direkt efter födseln och före intag av colostrum var IgGa. Halten var dock väldigt låg, men det tyder ändå på att IgGa

överförs till fostret innan födseln, trots att placentatypen hos häst inte anses tillåta det. Slutsatsen är att IgGb är den dominerande isotypen hos vuxna hästar, i fölserum och colostrum samt har den längsta halveringstiden.

I samma studie tog man även sköljprov från den nasala mukosan hos föl och fann höga koncentrationer av IgGa och IgGb, som var de mest förekommande isotyperna fram till 14 dagars ålder. Från och med dag 28 var IgA den främsta immunoglobulinen i den nasala mukosan hos föl och detsamma gällde för vuxna hästar. Hos en dag gamla föl var den nasala koncentrationen av samtliga IgG-subklasser högre än hos vuxna hästar.

Sheoran et al. (2000) konkluderade att IgG-subklasser som fölet får via colostrum framför allt är ansvariga för att skydda den nasala mukosan, som är inkörsporten till respirationsapparaten. Flaminio et al. visade i sin studie från år 2000 att respirationstrakten hos föl är ett utsatt område. Antalet pulmonära lymfocyter hos neonatala föl var lågt och antalet leukocyter i lungorna hos föl yngre än tre veckor var hälften så många som hos vuxna hästar.

Faktorer i colostrum som påverkar det neonatala immunförsvaret

Immunologiska faktorer i colostrum, såsom immunoglobuliner, är således mycket viktiga för att det neonatala fölets immunförsvaret ska kunna agera mot infektioner. Nedan diskuteras rollen som neutrofiler har i samverkan med opsoniner, samt vilken roll pro-inflammatoriska cytokiner spelar.

Neutrofiler och opsonisering

Gröndahl et al. (1999) konstaterade att neutrofiler hos föl har en mogen fagocyteringsförmåga, men den bristande opsoniseringskapaciteten i serum hos föl är en begränsande faktor. Vid ett försök med opsonisering av jäst med hjälp av autologt serum visade det sig att föl som var två dagar gamla hade betydligt lägre halter fagocyterande neutrofiler än vuxna hästar. Varje enskild neutrofil fagocyterade dessutom mindre hos föl jämfört med vuxna hästar. När man istället använde serum från vuxna hästar var fagocyteringsförmågan hos de fetala neutrofilerna lika stor eller större än hos vuxna neutrofiler, vilket kan beror på att serum från vuxna hästar innehåller mer opsoniner. Även McTaggart et al. (2001) konstaterade att den fagocyterande förmågan hos neutrofiler från föl var lägre än hos vuxna hästar när man använde autologt serum för att opsonisera bakterier (*Staphylococcus aureus*). Däremot konstaterade man att dessa resultat kvarstod när man använde serum från en vuxen häst, vilket indikerar att det snarare finns en inneboende brist hos de fagocyterande cellerna, snarare än en brist på opsoniner som Gröndahl et al. föreslog. En möjlig förklaring till dessa motsägelsefulla fynd är, som McTaggart et al. själv konstaterar, att olika reaktionsvägar för komplementaktivering används vid olika typer av mikroorganismer. Neutrofiler har möjligen svårare för att fagocytera bakterier, jämfört med jäst, för att de opsoniseras via den klassiska komplementreaktionsvägen och antikroppar. Eftersom man dessutom bara använde serum från en häst i studien går det inte att dra några långtgående slutsatser.

Även om neutrofilerna har en mogen fagocyteringsförmåga för jäst och en sämre förmåga att oskadliggöra bakterier, så utesluter det inte att det dessutom finns en bristande opsoniseringskapacitet generellt.

När man undersökte förekomsten av CD18 på neutrofiler (Gröndahl et al., 1999) såg man att uttryck av denna molekyl, som fungerar som receptor för komplementopsoniserade bakterier, var högre hos föl upp till 21 dagars ålder än hos vuxna hästar. Författarna föreslår att det kan vara en kompensationsmekanism för de låga opsoninnivåerna i fölserum.

I samma studie av Gröndahl et al. såg man att opsoniseringsförmågan hos fölserum ökade gradvis efter födseln och uppnådde vuxna nivåer vid tre till fyra veckors ålder.

Det har också visat sig att prekolostalt fölserum har en låg eller obetydlig opsoniseringskapacitet för mikroorganismerna *Escherichia coli* och *Actinobacillus equuli*, två av de vanligaste bakterierna som ger sepsis hos föl (Gröndahl et al., 2001b). Fagocytosen av dessa organismer ökar dock hos neonatala föl efter intag av colostrum. Man konstaterade därför att colostrum är nödvändig för att fölserum ska få opsoniseringsförmåga och för att kroppen därmed ska kunna bekämpa patogener.

I den tidigare studien fann Gröndahl et al. (1999) att det hos föl inte fanns något samband mellan den totala IgG-koncentrationen i serum och dess förmåga att opsonisera patogener. IgG-halten i serum minskade dessutom efterhand medan opsoniseringskapaciteten ökade. Senare fann Gröndahl et al. (2001b) däremot att IgGb kan associeras till opsonisering av *E. coli*, även om man inte hittade någon relation mellan någon IgG-isotyp och *A. equuli*.

Vid en närmare undersökning av förmågan hos C3 och IgG att opsonisera jäst, fann man att C3 deponerades på mikroorganismen redan vid 0,75 % opsoniner i serum och även opsonisering via IgG skedde vid låga koncentrationer (Gröndahl et al., 2001a). Vid låga koncentrationer var opsoniseringen beroende av aktivering av den klassiska komplementreaktionsvägen. Vid något högre koncentration bidrog C3 och IgG lika mycket till opsoniseringen. När komplement inaktiverades så minskade fagocytosen via neutrofiler. Då ökade däremot IgG-bindningen tre till sex gånger, vilket kan bero på att fler bindningsytor blir tillgängliga när komplement inte är aktiverat. När opsoninkoncentrationen var 50 % av den normala opsoninkoncentrationen var däremot fagocytosen oförändrad trots inaktiverat komplement. En plasmatransfusion till ett sjukt föl kan därför ge effekt genom att fler IgG-molekyler finns tillgängliga för opsonisering, trots låg komplementaktivitet.

Komplement påverkades väldigt lite av kolostrumintag när man tittade på den klassiska komplementreaktionsvägen (Bernoco et al., 1994). Tvärtom kunde man se att komplementaktiviteten var betydligt högre hos föl som inte hade diat colostrum. Flera studier på andra djurslag som Firth et al. (2005) hänvisar till ger dock motstridiga resultat vad gäller komplementkoncentration i serum hos nyfödda. Samtidigt konstaterar man att, trots att man har hittat komplement i colostrum, så verkar det inte vara en källa till komplementaktivitet i serum hos nyfödda (Firth et al., 2005).

Pro-inflammatoriska cytokiner

Vid en bakteriell infektion kommer kroppen att producera både pro- och antiinflammatoriska cytokiner (Gold et al., 2007). Medan de pro-inflammatoriska cytokinerna, såsom tumor necrosis factor-alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) och interferon-gamma (IFN- γ), stimulerar försvarsmekanismer, t.ex. makrofagaktivering och -fagocytos, så kommer de anti-inflammatoriska cytokinerna, såsom IL-4 och IL-10, att minska det inflammatoriska svaret för att upprätthålla homeostasen.

På grund av cytokinernas viktiga roll i immunförsvaret har Boyd et al. (2003) undersökt vilken roll cytokiner spelar för risken att föl ska drabbas av infektioner. De spekulerade att den höga infektionsrisken hos föl delvis beror på en låg cytokinhalt tidigt i livet och deras undersökning visade att uttrycket av IL-6 och TNF- α hos perifera mononukleära celler i blodet inte ökade under fölets första fyra levnadsveckor. Båda dessa cytokiner överförs dessutom troligtvis via colostrum eftersom det har visats att deras koncentration i serum före diande av colostrum inte kan detekteras (Burton et al., 2009; Secor et al., 2012).

På humansidan har man intresserat sig för och gjort studier av hur man kan använda olika inflammatoriska cytokiner som serummarkörer i syfte att diagnostisera neonatal sepsis (Nese Citak Kurt et al., 2008). Även på humansidan är sepsis en viktig orsak till neonatal morbiditet och mortalitet på grund av det underutvecklade immunförsvaret hos den nyfödda.

Höga halter av IL-6, som utsöndras av makrofager och monocyter vid bakteriemi, har hos människor visat sig kunna fungera som tidigt tecken på sepsis. I studien av Burton et al. (2009) på föl visade det sig dock att IL-6 koncentrationen i serum var högst hos de friska kontrollfölen. Eftersom Failure of passive transfer (FPT), det vill säga ett otillräckligt kolostrumupptag, gäller som den främsta orsaken till sepsis hos föl och IL-6 överförs via colostrum, så kan det förklara varför friska föl hade högre IL-6 värden, då de friska djuren rimligen inte hade drabbats av FPT.

Även TNF- α koncentrationen i serum är förhöjd hos nyfödda barn som drabbas av sepsis (Nese Citak Kurt et al., 2008). Det är en pro-inflammatorisk cytokin som syntetiseras av makrofager, monocyter och vissa lymfocyter och som bland annat stimulerar makrofager samt inducerar cytokinproduktion hos andra celler (Secor et al., 2012). Till skillnad från människan så är uttryck av TNF- α hos septiska och sjuka icke-septiska föl lägre än hos friska djur (Pusterla et al., 2006).

DISKUSSION

Fölets neonatala immunförsvaret är omoget och outvecklat. Utvecklingen av den förvärvade immuniteten tar veckor till månader och under den tiden är fölet helt beroende av den medfödda immuniteten och skyddet mot infektiösa agens är begränsat. Utan intag av colostrum är överlevnadschanserna sämre för nyfödda föl och tidigare studier har visat att bristande kolostrumintag hos föl är associerat till sepsis, ofta med en hög mortalitet som följd (Burton et al., 2009). Det är därför närliggande att konkludera att kolostrumintag bidrar till att stärka den medfödda immuniteten under tiden som immunförsvaret hos fölet utvecklas.

Ett bristande kolostrumintag (FPT) diagnostiseras utifrån IgG-halten i serum hos föl, och tidigare studier har därför varit väldigt fokuserade på sambandet mellan IgG och sepsis, det vill säga att låga IgG-halter ökar risken för sepsis. Denna slutsats är närliggande då litteraturgenomgången ovan visar att opsoniseringsförmågan hos föl ökar efter kolostrumintag. Man tycker sig dock ha sett att det inte finns något samband mellan opsoniseringsförmågan och IgG, som annars anses vara en viktig opsonin. Dessutom har det också visat sig att komplementfaktorer, framför allt C3, är en viktig opsonin och att denna förmodligen inte överförs via colostrum.

Så om colostrum är så viktig för opsoniseringsförmågan, vad innehåller den som är så viktigt och hur är IgG och komplementfaktorer relaterade till opsonisering?

Studierna redovisade ovan fokuserar på immunoglobuliner och komplementfaktorer som opsoniner. Det är möjligt att olika immunoglobulinisotyper opsoniserar olika organismer, som vi såg i studien av Gröndahl et al. (2001b) där IgGb kunde associeras till opsonisering av *E. coli*. Andra patogener är kanske mer mottagliga för opsonisering via komplement. Opsoniseringen via IgG tycks dessutom enbart vara effektiv om immunoglobulinerna förekommer i höga halter (Gröndahl et al., 2001a). Vid låga opsoninkoncentrationer var det framför allt komplement som var aktivt medan vid koncentrationer på 50 % eller mer av normala nivåer fungerade opsoniseringen även bra utan komplement. En hög IgG-halt verkar därför vara nödvändig och förklarar varför redan en partiell FPT redan är ett allvarligt hot mot fölets hälsa.

Man kan också tänka sig att det höga IgG-värdet i colostrum och därför i fölets serum, tjänar till att kompensera för den bristande endogena komplementsyntesen hos den nyfödda. Tills den kommer igång, är IgG ovärderlig i kampen mot patogener. Som Sheoran et al. (2000) visade så ackumuleras framför allt IgGa och IgGb nasalt för att skydda mot patogener som upptas via respirationsapparaten. Efterhand tar dock IgA över denna roll i och med att dess koncentration i mjölken ökar. Tydligt fungerar IgG, och eventuellt andra komponenter i colostrum, som kompensationsmekanism under tiden som det neonatala fölets immunförsvar utvecklas.

Det behövs onekligen mer forskning kring dessa frågor inklusive hur olika kolostrumkomponenter samverkar med varandra och hur den endogena komplementsyntesen ser ut hos det nyfödda fölet. Denna forskning kan däremot försvåras av att det finns stora individuella skillnader i kolostrumkvalitet mellan ston. Denna kvalitetsskillnad behöver då rimligtvis inte enbart gälla halten av immunoglobuliner, utan även halten av andra faktorer i colostrum.

Failure of passive transfer innebär således inte heller enbart en bristande överförsel av immunoglobuliner. Som vi har sett innehåller colostrum även flera viktiga cytokiner, som vid bristande kolostrumintag inte heller överförs till fölet och ökar risken att fölet ska drabbas av sjukdom, såsom sepsis. Att uttrycket av pro-inflammatoriska cytokiner är lägre hos septiska föl än hos friska beror troligtvis på att dessa överförs via colostrum och att den endogena syntesen inte stimuleras i någon högre utsträckning vid sjukdom. Intressant är också att

halterna av pro-inflammatoriska cytokiner är lägre hos septiska föl än hos septiska neonatala barn. Rimligtvis har dessa en endogen cytokinsyntes som gör att inflammationssvaret vid sjukdom ser annorlunda ut än hos föl. Det är närliggande att tro att artskillnader i placentans uppbyggnad och vilken transfer som har skett under fosterutvecklingstiden inverkar på skillnader i immunförsvarets möjlighet att reagera på till exempel sepsis.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Barr, B. S. (2012). Infectious diseases. I: W. V. Bernard, & B. S. Barr, eds. *Equine Pediatric Medicine*. London. Manson Publishing Ltd. Kap. 3.
- Barton, M. H. (2008). What's got them covered? Innate immunity and passive transfer of IgG. *Proceedings of the AAEP focus meeting: First year of life*. Austin, Texas.
- Bernoco, M. M., Liu, I. K. M. & Willits, N. H. (1994). Hemolytic complement activity and concentrations of its third component during maturation of the immune response in colostrum-deprived foals. *American Journal of Veterinary Research*, 55, 928-933.
- Boyd, N. K., Cohen, N. D., Lim W.-S., Martens R. J., Chaffin, M. K. & Ball, J. M. (2003). Temporal changes in cytokine expression of foals during the first month of life. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 92, 75-85.
- Burton, A. B., Wagner, B., Erb, H. N. & Ainsworth, D. M. (2009). Serum interleukin-6 (IL-6) and IL-10 concentrations in normal and septic neonatal foals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 132, 122-128.
- Chucrí, T. M., Monteiro, J. M., Lima, A. R., Salvadori, M. L. B., Kfoury Junior, J. R. & Miglino, M. A. (2010). A review of immune transfer by the placenta. *Journal of Reproductive Immunology*, 87, 14-20.
- Firth, M. A., Shewen, P. E. & Hodgins, D. C. (2005). Passive and active components of neonatal innate immune defenses. *Animal Health Research Reviews*, 6 (2), 143-158.
- Flaminio, M. J. B F., Rush, B. R., Davis, E. G., Hennessy, K., Shuman, W. & Wilkerson, M. J. (2000). Characterization of peripheral blood and pulmonary leukocyte function i healthy foals. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 73, 267-285.
- Flaminio, M. J. B. F. & Tallmadge, R. L. (2011). Development of the foal immune system. I: A. O. McKinnon, E. L. Squires, W. E. Vaala & D. D. Varner, eds. *Equine Reproduction*. Chichester. Wiley-Blackwell. Kap. 32.
- Giguère, S. & Polkes, A. C. (2005). Immunologic disorders in neonatal foals. *Veterinary Clinics Equine Practice*, 21, 241-272.
- Gold, J. R., Perkins, G. A., Erb, H. N. & Ainsworth, D. M. (2007). Cytokine profiles of peripheral blood mononuclear cells isolated from septic and healthy neonatal foals. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 482-488.
- Gröndahl, G., Johannisson, A., Demmers, S. & Jensen-Waern, M. (1999). Influence of age and plasma treatment on neutrophil phagocytosis and CD18 expression in foals. *Veterinary Microbiology*, 65, 241-254.
- Gröndahl, G., Johannisson, A., Jensen-Waern, M. & Nilsson Ekdahl, K. (2001a). Opsonization of yeast cells with equine iC3b, C3b, and IgG. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 80, 209-223.
- Gröndahl, G., Sternberg, S., Jensen-Waern, M. & Johannisson, A. (2001b). Opsonic capacity of foal serum for the two neonatal pathogens *Escherichia coli* and *Actinobacillus equuli*. *Equine Veterinary Journal*, 33, 670-675.
- McTaggart, C., Yovich, J. V., Penhale, J. & Raidal, S. L. (2001). A comparison of foal and adult horse neutrophil function using flow cytometric techniques. *Research in Veterinary Science*, 71, 73-79.

- Medzhitov, R. & Janeway, C. (2000). Innate immunity. *The New England Journal of Medicine*, 343, 338-344.
- Nese Citak Kurt, A., Denizmen Aygun, A., Godekmerdan, A., Kurt, A., Dogan, Y. & Yilmaz, E. (2008). Serum IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators of Inflammation*, 2007.
- Pusterla, N., Magdesian, K. G., Mapes, S. & Leutenegger, C. M. (2006). Expression of molecular markers in blood of neonatal foals with sepsis. *American Journal of Veterinary Research*, 67, 1045-1049.
- Secor, E. J., Matychak, M. B. & Felipe, M. J. B. (2012). Transfer of tumour necrosis factor- α via colostrum to foals. *Veterinary Record*, 170, 51-54.
- Sheoran, A. S., Timoney, J. F., Homes, M. A., Karzenski, S. S. & Crisman, M. V. (2000). Immunoglobulin isotypes in sera and nasal mucosal secretions and their neonatal transfer and distribution in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 61 (9), 1099-1105.
- Tizard, I. R. (2013). *Veterinary Immunology*. 9. Uppl. St. Louis. Elsevier Saunders. Kap. 1, 3, 5.
- Zou, S., Brady, H. A. & Hurley, W. L. (1997). Protective factors in mammary gland secretions during the preparturient period in the mare. *Journal of Equine Veterinary Science*, 18 (3), 184-188.